

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 39/395, G01N 33/68</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/21582</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. Mai 1999 (06.05.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/06545 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 15. Oktober 1998 (15.10.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 46 868.3      23. Oktober 1997 (23.10.97)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67061 Ludwigshafen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KUPPER, Hartmut [DE/DE]; Lilienstrasse 43, D-67112 Mutterstadt (DE). KAUL, Martin [DE/DE]; Otto-Dill-Strasse 13, D-67433 Neustadt (DE). EISELSTEIN, Jürgen [DE/DE]; Am Wingertsberg 26, D-67273 Weisenheim (DE). DAUM, Lothar [DE/DE]; Reiherstrasse 25, D-67166 Otterstadt (DE). KEMPENI, Joachim [DE/DE]; Gimmeldinger Strasse 75, D-67433 Neustadt (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> KARAU, Wolfgang usw.; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> APPLICATION OF TNF ANTAGONISTS AS MEDICAMENTS FOR TREATING SEPTIC DISEASES  <b>(54) Bezeichnung:</b> VERWENDUNG VON TNF-ANTAGONISTEN ALS ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON SEPTISCHEN ERKRANKUNGEN  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to the application of TNF antagonists in order to produce medicaments for treating septic diseases characterized by an increasing course of the interleukin-6 serum level during a measurement interval of at least thirty minutes.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Verwendung von TNF-Antagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von solchen septischen Erkrankungen, die durch einen ansteigenden Verlauf des Interleukin-6 Serumsiegels in einem Meßintervall von mindestens dreißig Minuten gekennzeichnet sind.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von TNF-Antagonisten als Arzneimittel zur Behandlung von septischen Erkrankungen

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von TNF-Antagonisten bei der Behandlung von septischen Erkrankungen.

- 10 Es ist bekannt, daß der Begriff Tumor Nekrose Faktor (TNF) zwei zytotoxische Faktoren (TNF- $\alpha$  und TNF- $\beta$ ) umfaßt, die größtenteils von aktivierten Lymphozyten und Monozyten gebildet werden.

In der EP 260 610 werden beispielsweise anti-TNF-Antikörper be-  
15 schrieben, die bei Krankheiten, die mit einer Erhöhung von TNF im Blut verbunden sind, wie septischer Schock, Transplantatabstoßung, Allergien, Autoimmunkrankheiten, Schocklunge, Blutgerinnungsstörungen oder entzündlichen Knochenerkrankungen zur Inaktivierung von TNF einsetzbar sein sollen.

20

In medizinischen Lehrbüchern werden septische Erkrankungen als klinischer Sammelbegriff für Zustände definiert, bei denen - ausgehend von einem Herd - Entzündungserreger, z.B. Bakterien in die Blutbahn gelangen, wodurch ein großes Spektrum subjektiver und  
25 objektiver Krankheitserscheinungen ausgelöst wird. Weiterhin wird festgestellt, daß in Abhängigkeit vom Erregertyp, der Reaktionslage des Organismus, dem Primärherd und den wechselnden Organbeteiligungen das Krankheitsbild sehr variieren kann (Sturm et al. "Grundbegriffe der Inneren Medizin", 13. Auflage, Seite 570, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1984).

Für den komplexen pathophysiologischen Ablauf einer Sepsis wird die Beteiligung einer Reihe von Cytokinen diskutiert. Besonders TNF wird eine wichtige Rolle beim septischen Schock aufgrund  
35 tierexperimenteller Daten zugeschrieben (Beutler et al., Science 229, 869-871, 1985).

Dies hat letztlich dazu geführt, daß klinische Studien zur Behandlung von Sepsispatienten mit anti-TNF-Antikörpern durchgeführt  
40 wurden.

In einer vor kurzem veröffentlichten Mehrzentren-Phase II- Studie zur Behandlung von schwerer Sepsis mit einem murinen monoklonalen anti-TNF-Antikörper wurde allerdings gefunden, daß das Gesamtkol-  
45 lektiv (80 Patienten) hinsichtlich Überlebensrate nicht von der Behandlung mit dem Antikörper profitierte. Lediglich die Patienten mit erhöhten zirkulierenden TNF-Konzentrationen schienen

## 2

von hochdosierter anti-TNF-Antikörper-Gabe hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu profitieren (C.J.Fisher et al., Critical Care Medicine, Vol. 21, No.3, Seite 318-327). Weiterhin wird in dieser Studie auf eine Korrelation der Plasmawerte von 5 TNF und IL-6 hingewiesen.

Die Rolle, die das Cytokin Interleukin-6 (IL-6) bei der Sepsis spielt, ist unklar und widersprüchlich. Bei einigen Sepsispatienten wurden erhöhte Serumspiegel an IL-6 gefunden (Hack et al., 10 Blood 74, Nr.5, 1704-1710, 1989).

Waage beschreibt, daß die Konzentrationen der Cytokine IL-6 und IL-8 mit der Schwere des Schocks korrelieren; daß sie aber nicht, weder allein noch in Kombination mit TNF, die Entwicklung eines 15 Schocksyndroms hinsichtlich Lethalität beeinflussen (Waage in "Tumor Necrosis Factors", ed. B.Beutler, Raven Press, New York, 1992, Seite 275-283).

Von einigen Wissenschaftlern wird IL-6 eine günstige Rolle beim 20 septischen Schock zugeschrieben, da IL-6 in Form einer negativen Feedback-Kontrolle die LPS-induzierte TNF Produktion hemmt (Libert et al. in "Tumor Necrosis Factor: Molecular and Cellular Biology and Clinical Relevance", ed. W. Fiers, Karger, Basel, 1993, Seite 126-131).

25

WO 95/00291 lehrt TNF-Antagonisten als Medikamente zur Behandlung von Sepsis bei solchen Patienten, bei denen Interleukin-6 Serumwerte von 500 pg/ml und mehr auftreten.

30 Es zeigte sich jedoch in klinischen Studien, daß die in WO 95/00291 offenbarte Behandlung nicht immer erfolgreich war.

Offenbar gibt es Fälle von Sepsis, die mit gutem Erfolg mit TNF-Antagonisten therapierbar sind, während in anderen Fällen eine 35 Behandlung mit TNF-Antagonisten keinen Erfolg zeigt und sogar kontraindiziert ist.

Es bestand daher die Aufgabe, innerhalb der an Sepsis erkrankten Patienten diejenigen verlässlich und schnell zu identifizieren, 40 die mit TNF-Antagonisten erfolgreich behandelbar sind.

Es wurde gefunden, daß die Behandlung von septischen Erkrankungen bei solchen Patienten erfolgreich ist, die folgende Merkmale aufweisen:

45

## 3

Der Interleukin-6 Serumspiegel ist ansteigend, d.h. innerhalb eines Meßintervalls, das mindestens dreißig Minuten beträgt, ist der später gemessene Wert höher als der zuerst gemessene Wert.

- 5 Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind und dieses Kriterium erfüllen, sind für eine Behandlung mit TNF-Antagonisten gut geeignet.

- Bevorzugt wird die Behandlung bei solchen Patienten durchgeführt, 10 bei denen der Interleukin-6 Serumspiegel im Meßintervall mindestens 500 pg/ml beträgt. Er kann jedoch aber auch deutlich über diesem Wert liegen und bis zu einer Größenordnung von einigen mg/ml betragen.

- 15 Um festzustellen, ob der Interleukin-6 Serumspiegel (IL-6) ansteigend ist, müssen mindestens zwei IL-6 Messungen durchgeführt werden.

- Der zweite, spätere Meßwert soll in einem Zeitraum von 30 Minuten 20 bis 48 Stunden nach dem ersten IL-6 Meßwert erhoben werden (Meßintervall).

Bevorzugt beträgt das Meßintervall 2 - 24, insbesondere 4 - 10 Stunden.

25

Die zu behandelnden Patienten befinden sich in der Regel unter intensivmedizinischer Behandlung, die ein Einhalten von strikten Meßintervallgrenzen manchmal nicht erlaubt.

- 30 Das Ausmaß des IL-6-Serumspiegelanstiegs zwischen den beiden Messungen ist für die erfindungsgemäße Verwendung nicht so entscheidend.

- Im Falle eines nicht-ansteigenden oder sogar abfallenden IL-6-Serumspiegels im Meßintervall ist eine Behandlung mit TNF-Antagonisten nicht zu empfehlen. 35

- Die Serumkonzentrationen an IL-6 lassen sich mit üblichen Nachweisverfahren wie RIA oder ELISA bestimmen. Ein gut geeignetes 40 Nachweissystem ist beispielsweise das "IL-6-EASIA" der Fa. Medgenix.

- Die Konzentration an IL-6 kann auch über einen Aktivitätstest, bei dem beispielsweise C-reaktives Protein getestet wird, 45 bestimmt werden.

Da unterschiedliche Meßverfahren oder Testsysteme bei der gleichen Messung manchmal voneinander abweichende Ergebnisse liefern, empfiehlt es sich, entweder das gleiche Meßverfahren bzw. Testsystem für die Bestimmung der IL-6 Werte einzusetzen oder - bei 5 Verwendung unterschiedlicher Systeme - diese gegeneinander zu eichen.

Als TNF-Antagonisten geeignet sind anti-TNF-Antikörper, TNF-Rezeptoren und lösliche Fragmente davon, TNF-Bindeproteine oder 10 solche TNF-Derivate, die noch TNF-Rezeptorbindung besitzen, aber keine TNF-Aktivität mehr aufweisen. Solche TNF-Antagonisten sind dadurch gekennzeichnet, daß sie bereits gebildetes TNF abfangen und nicht an den TNF-Rezeptor gelangen lassen oder daß sie mit TNF um den Rezeptor konkurrieren.

15 Geeignet für die erfindungsgemäße Verwendung sind aber auch TNF-Antagonisten, die die Bildung oder Freisetzung von TNF verhindern. Solche Substanzen inhibieren beispielsweise die Genexpression von TNF oder die Freisetzung von TNF aus Vorläuferformen. 20 Geeignete TNF-Antagonisten sind beispielsweise Inhibitoren der TNF-Convertase.

TNF-antagonistischen Aktivitäten sind beispielsweise von Xanthinderivaten, Glucocorticoiden, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Thalidomid, Interleukin-4, Interleukin-10, Granulozyten Stimulating Factor (G-CSF), Cyclosporin,  $\alpha$ -Antitrypsin beschrieben. Daher sind auch 25 solche Verbindungen als TNF-Antagonisten geeignet.

Die für die erfindungsgemäße Verwendung geeigneten TNF-Antagonisten sind beispielsweise von Mariott et al. DDT, Vol. 2, No. 7, 30 July 1997 und in der dort zitierten Literatur beschrieben.

Besonders bevorzugt für die erfindungsgemäße Verwendung sind anti-TNF-Antikörper und deren Fragmente.

35 Die zur erfindungsgemäßen Verwendung geeigneten anti-TNF-Antikörper sind bekannt (EP 260 610, EP 351 789, EP 218 868). Es können sowohl polyklonale als auch monoklonale Antikörper verwendet werden. Weiterhin sind auch TNF-bindende Antikörperfragmente wie Fab- oder F(ab')<sub>2</sub>-Fragmente oder single-chain-Fv-Fragmente geeignet. 40

Ferner sind auch humanisierte oder humane anti-TNF-Antikörper oder deren TNF-bindende Fragmente gut geeignet, da diese Moleküle 45 in menschlichen Patienten keine anti-Maus-Antigenizität verursachen sollten.

## 5

Es können auch Gemische von verschiedenen anti-TNF-Antikörpern oder von anti-TNF-Antikörpern und TNF-Rezeptor-Fragmenten als Wirkstoff verwendet werden.

- 5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die anti-TNF-Antikörper enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 10 Die Formulierung der anti-TNF-Antikörper geschieht in für biotechnisch hergestellte Wirkstoffe üblicher Weise, in der Regel als Flüssigformulierung oder Lyophilisat (siehe z.B. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. 2, 5. Auflage, 1991, S. 720, ISBN 3-540-52459-2). Die Herstellung der oben aufgeführten
- 15 pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder mit den Trägerstoffen.

- Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die
- 20 für die erfindungsgemäße Verwendung geeigneten Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,1 bis etwa 100, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, ggf. in Form mehrerer Einzelgaben oder als Dauerinfusion und ggf. über eine Therapiedauer von mehreren Tagen hinweg zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu
- 25 verabreichen. Die Applikation kann als intravenöse Kurzinfusion der Einzelgaben oder als kontinuierliche Langzeitinfusion der Tagesdosis über 24 Stunden erfolgen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den
- 30 genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von Alter und Größe des zu behandelnden Patienten sowie der Art und der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.
- 35 Die Erfindung ist in dem folgenden Beispiel weiter veranschaulicht.

#### Beispiel

- 40 Behandlung von Sepsispatienten mit einem murinen anti-TNF-Antikörperfragment ( $F(ab')_2$ ), genannt MAK 195F (INN: AFELIMOMAB).

In einer multizentrischen klinischen Studie wurden insgesamt 251 Patienten mit schwerer Sepsis analysiert, die entweder mit einem

45 anti-TNF-Antikörperfragment (Afelimomab) oder als Kontrollpatienten behandelt wurden.

## 6

Von den 251 Patienten hatten 47 einen ansteigenden, 178 einen absteigenden IL-6 Serumspiegel.

Die Figur zeigt, daß in der Gruppe mit ansteigendem IL-6 Wert 5 durch die Behandlung eine Senkung der Mortalität erreichbar ist (55,6 % Mortalität gegenüber 69 % bei Kontrolle).

Bei der Gruppe, die einen abfallenden IL-6 Serumspiegel aufwies, ist durch die Behandlung mit MAK 195 F kein Erfolg sichtbar; es 10 zeigt sich im Gegenteil sogar ein negativer Einfluß durch die Behandlung (Mortalität beträgt 54,7 % gegenüber 50,6 % bei der Kontroll-Gruppe).

Die Behandlungsgruppe erhielt zusätzlich zur Standardtherapie der 15 Sepsis das Prüfpräparat Afelimomab über einen Zeitraum von 3 Tagen als insgesamt neunmalige Kurzinfusion über 15 Minuten in jeweils achtstündigen Abständen in der Einzeldosis von jeweils 1 mg/kg Körpergewicht. Die Kontrollgruppe erhielt neben der Standardtherapie der Sepsis zusätzlich ein pharmakologisch unwirksames 20 Scheinpräparat (Placebo) in gleichem Applikationsschema.

Das Ergebnis dieser klinischen Studie belegt deutlich, daß die Behandlung von schwerer Sepsis mit anti-TNF-Antikörpern besonders erfolgreich verläuft, wenn solche Sepsispatienten behandelt werden, 25 die einen ansteigenden IL-6 Serumspiegel aufweisen. Patienten, die einen abfallenden IL-6-Serumspiegel aufweisen, sollten demzufolge nicht mit TNF-Antagonisten behandelt werden.

30

35

40

45



## Patentansprüche

1. Verwendung von TNF-Antagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von solchen septischen Erkrankungen, die durch einen ansteigenden Verlauf des Interleukin-6 Serumspiegels in einem Meßintervall von mindestens dreißig Minuten gekennzeichnet sind.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Interleukin-6 Serumspiegel im Meßintervall 500 pg/ml und darüber beträgt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Meßintervall 4 - 10 Stunden beträgt.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als TNF-Antagonist ein F(ab')<sub>2</sub>-Fragment eines monoklonalen anti-TNF-Antikörpers verwendet wird.
5. Handelspackung enthaltend einen TNF-Antagonisten zusammen mit Instruktionen für die Verwendung dieses TNF-Antagonisten bei der Behandlung von septischen Erkrankungen, die durch einen ansteigenden Verlauf des IL-6 Serumspiegels in einem Meßintervall von mindestens dreißig Minuten gekennzeichnet sind.
6. Handelspackung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als TNF-Antagonist ein monoklonaler anti-TNF-Antikörper verwendet wird.
7. Verfahren zur Ermittlung, ob ein an Sepsis erkrankter Patient mit TNF-Antagonisten behandelt werden soll, das folgende Schritte enthält:
  - (a) Bestimmung des Interleukin-6 Serumspiegels des Patienten zu einem ersten Zeitpunkt  $t_1$

8

- (b) Bestimmung des Interleukin-6 Serumspiegels zu einem zweiten Zeitpunkt  $t_2$ , der mindestens 30 Minuten nach dem ersten Zeitpunkt  $t_1$  liegt und Bestimmung des Verhältnisses

5

$$V = \frac{\text{IL-6 Wert } (t_2)}{\text{IL-6 Wert } (t_1)}$$

10

- (c) für den Fall, daß  $V > 1$  ist erfolgt eine Behandlung mit TNF-Antagonisten.

15

20

25

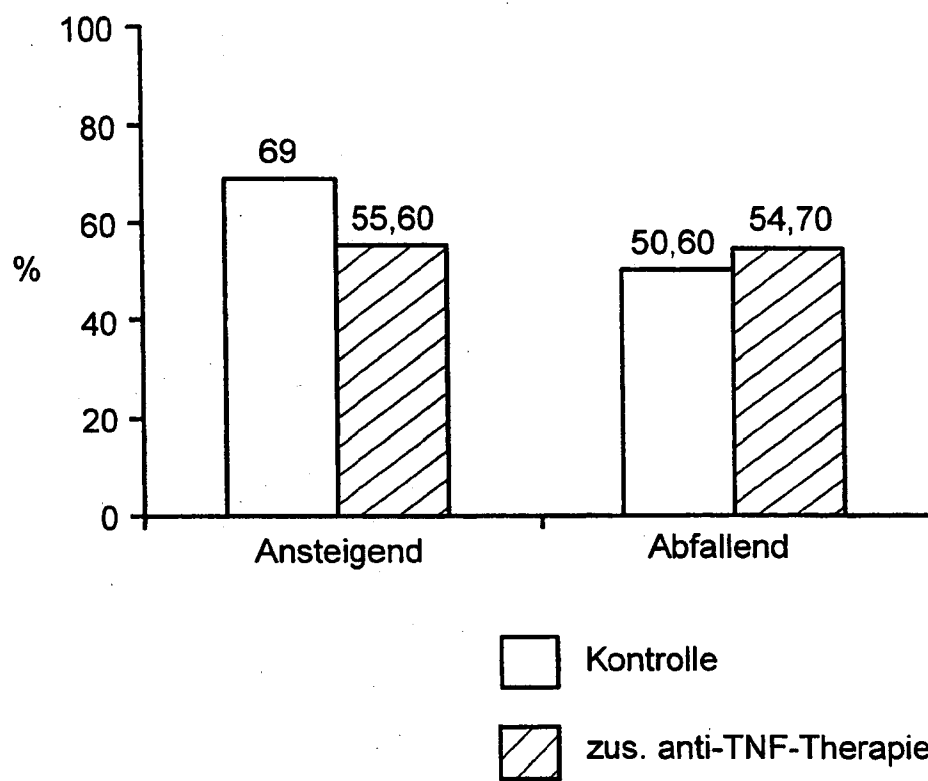
30

35

40

45

1/1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 02/00367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A 61 K 39/395, A 61 P 37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC -7:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) -7:

A 61 K 39/395, A 61 P 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/97842 A1 (EPSHTEIN O.I.) 27.12.2001, the abstract, page 72 of the description	1-2
Y		3-5
Y		3-5
Y		3-5
	RU 96118134 (KNOL AG), 27.12.1998, the abstract, the claims;	
	DE 19746868 A (KNOLL AG), 29.04.1999, the abstract	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2002 (15.12.2002)

Date of mailing of the international search report

19 Decembre 2002 (19.12.2002)

Name and mailing address of the ISA/ RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.